

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Selected file: World Patents Index

All rights reserved. No part of this database may be reproduced or transmitted, in any form or by any means, or stored in any retrieval system of any nature, without the prior written permission of DERWENT PUBLICATIONS LIMITED, (C)1990.

1/1 - (C) WPI / DERWENT

AP - JP890005792 890112 JP890005792 890112; Previous Publ. J02198560 I

PR - JP880266769 881022; JP890005792 890112

TI - Ceramic cpds. contg. release-controlled medicine - contains porous bio-ceramic and phospholipid and medicinal component

PA - (NITS) NGK SPARK PLUG CO LTD

PN - JP2198560 A 900807 DW9037 000pp
- ---JP2631890B2--- B2 970716 DW9733 A61K47/02 005pp

IC - A61K9/00 ; A61K9/127 ; A61K47/02 ; A61L27/00

AB - J02198560 Ceramic cpd. contains-release-controlled medicine; and comprises porous bioceramic, and phospholipid and medicinal component as contained in the ceramic; in that the phospholipid forms liposome contg. the medicinal component, when it is used.
- The porous ceramic cpn. is calcium phosphate e.g. $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CaHPO_4 , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, $(\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F})$ or $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2$; or alumina, having 3-80% of pore rate and 0.1-a few 100 microns of pore size. The phospholipid is phosphatidyl choline (lecithin), phosphatidyl inositol, phosphatidyl ethanol amine, phosphatidyl serine, diphosphatidyl glycerol, or cardiolipin.
- USE/ADVANTAGE - Release-controlled medicine-contained ceramic; used for treating broken bones or artificial bone or teeth.

⑫ 公開特許公報(A)

平2-198560

⑬ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)8月7日

A 61 L 27/00
 A 61 K 9/00
 47/02
 // A 61 K 9/127

F 6971-4C
 G 7624-4C
 B 7624-4C
 A 7624-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 持続型薬物含有セラミック体

⑯ 特 願 平1-5792

⑰ 出 願 平1(1989)1月12日

優先権主張 ⑱ 昭63(1988)10月22日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭63-266769

㉑ 発 明 者 久 保 恵 子 愛知県名古屋市東区砂田樺3丁目2番地 102棟1017号室
 ㉒ 発 明 者 柴 田 良 昌 愛知県名古屋市瑞穂区高辻町14番18号 日本特殊陶業株式
 会社内
 ㉓ 発 明 者 近 藤 和 夫 愛知県名古屋市瑞穂区高辻町14番18号 日本特殊陶業株式
 会社内
 ㉔ 発 明 者 服 部 昌 晃 愛知県名古屋市瑞穂区高辻町14番18号 日本特殊陶業株式
 会社内
 ㉕ 出 願 人 日本特殊陶業株式会社 愛知県名古屋市瑞穂区高辻町14番18号
 ㉖ 代 理 人 弁理士 小島 清路

明 細 書

1. 発明の名称

持続型薬物含有セラミック体

2. 特許請求の範囲

(1) 多孔質バイオセラミック体の少なくとも孔の中に少なくともリン脂質及び薬物が保持され、少なくとも使用時において、上記リン脂質は、内部に上記薬物を含有させた薬物含有リポソームを形成することを特徴とする持続型薬物含有セラミック体。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、持続型薬物含有セラミック体に関し、更に詳しくいえば、感染予防や患部の治療に好適で薬効の持続効果に優れた持続型薬物含有セラミック体に関する。本発明は、骨の切除を行った部位に補填する人工骨や、骨髓炎、悪性腫瘍等の治療の他、人工歯根埋入の感染予防等に利用される。

〔従来の技術〕

手術部位の感染予防、患部の治療において、抗生物質等の薬剤の服用、筋肉、静脈注射が一般に行われてきたが、患部に薬剤が到達するまでに、不必要な部位における薬剤代謝や血流による分散によりその分を含めた多量の薬剤を投与せねばならず、また薬効の長時間維持が難しい。

これを解決するために、セラミックス体の気孔内に薬剤を含浸させた薬剤含浸多孔質セラミックス(特開昭59-101145号公報)、粒状体が有する小孔中に医薬を含有させた医薬投与用セラミック小粒体(特公昭62-6522号公報)、中心の小孔内に抗生物質を入れその周囲をリン酸カルシウム層とするリン酸カルシウム質充填材(特開昭60-106459号公報)が知られている。

〔発明が解決しようとする課題〕

上記薬物含有セラミック体(薬物含浸容器)は、いずれも、セラミック体の気孔内又はその孔内に薬剤を保持し又は入れるにすぎないので、薬効の長時間維持が必ずしも十分でない。従って、こ

のような単なる薬物含浸容器よりも薬効の持続効果が更に優れたものの現出が望まれている。

本発明は、単なる薬物含浸容器よりも薬効の持続効果に優れかつその効果を調節できる持続型薬物含有セラミック体を提供することを目的とする。

〔課題を解決するための手段〕

本発明の持続型薬物含有セラミック体は、多孔質バイオセラミック体の少なくとも孔の中に少なくともリン脂質及び薬物が保持され、体液等中におかれると、内部に上記薬物を含有させた薬物含有リボソームを形成することを特徴とする。

上記「少なくとも孔の中に」とは、孔の中のみならずその表面にも付着保持してもよいことを意味する。

多孔質バイオセラミック体を構成するセラミック体としては、生体為害性のないものであればよく、例えば、リン酸カルシウム系、アルミナ、ジルコニア、炭化珪素焼結体、ジルコニア-アパタイト複合焼結体、炭化珪素-結晶化ガラス複合焼結体、窒化珪素焼結体等を用いることができる。こ

生成が速いからである。特にこのアパタイトは新生骨の生成がより速いのでより好ましい。

アルミナ等は、種々の公知の材料、焼結体を用いることができ、例えば、アルミナについていえば結晶構造の種類等は問わない。

「多孔質」とは、薬物含有リボソームがその孔の中に保持される程度のものであればよく、通常、気孔率が約3～80%程度、孔径が約0.1～数100μm程度のものである。この多孔質体の製造方法は、公知の種々の方法を用いることができ、例えば、所定のセラミック粉末に有機質の結合剤の所定量を加え所定形状に成形をし、適度に焼成する方法等がある。このセラミック体の形状、大きさ等は目的、用途に応じて種々選択される。

「少なくともリン脂質及び薬物が保持され」とは、これらの化合物以外にリボソームの膜を安定化させるための化合物又は脂質の化学変化防止剤等を添加しこれを保持させることができるし、この「保持」とは、これらの化合物が孔中に更には表面に保ち置かれるものであれば良く、通常、吸

のうち、特に、リン酸カルシウム系セラミック又はアルミナが一般に用いられる。前者は新生骨の生成があり生体親和性等に極めて優れ、後者は化学的に安定で耐蝕性、耐摩耗性、強度等に優れるからである。

「リン酸カルシウム系」とは、リン酸カルシウムを、主として（通常、40重量%以上）含むセラミックをいう。このリン酸カルシウム化合物としては、 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 CaHPO_4 、トリカルシウムホスフェート $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$ 、ヒドロキシアパタイト $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}]$ 、弗素アパタイト $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}]$ 、 $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_3\text{P}_2\text{O}_7$ 等を用いることができる。これらの化合物を単独で又は2種以上の混合物として用いることができる。またCa/P原子比は特に限定されないが、これらのうち、Ca/P原子比が1.4～1.75であり、アパタイト（例えばヒドロキシアパタイト又は弗素アパタイト）若しくはトリカルシウムホスフェートが好ましい。これらは、新生骨の

着又は浸透等の手段による。この吸着は化学的、物理的吸着を問わない。

「リン脂質」としては、疎水部と親水部をもち、リボソームを形成するものであればよく、例えば、卵黄由来のホスファチジルコリン（レシチン）、牛脂からのホスファチジルイノシトール、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ジホスファチジルグリセロール、カルジオリピン又はスフィンゴミエリン等を用いることができる。「リボソーム」とは、脂質人工膜の一種であり、脂質の一重層又は多重層よりなる閉鎖小胞をいい、多重層の多重ラメラ小胞（MLV）、一重層の小さな単ラメラ小胞（SUV）及び直径1μm程度の比較的大きな単ラメラ小胞（LUV）を含む。

リボソームに内包される「薬物」としては、長時間にわたり、薬効維持を必要とされるような医薬であれば、何でもよい。例えばこの薬物としては、抗生物質、合成抗菌剤、抗癌性腫瘍剤、抗癌剤、免疫能増強剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、免疫

療法剤、細胞賦活用薬、ホルモン剤、解熱鎮痛消炎剤、骨形成因子等がある。

具体的に示せば、抗生物質としては、ペニシリン系のベンジルペニシリン、メチシリン、オキサシリン、クロキサシリン、アンピシリン、ヘタシリン、カーペニシリン、サルベニシリン、チカルシリン等、セフェム系のセファロリジン、セファロシン、セフォチアム等、オキサセフェム系のラタモキシセフ等、 β -ラクタマーゼ阻害剤（配合剤）のサルバクタム／セフォペラゾン等、その他の種々の系の種々の物質等を用いることができる。

合成抗菌剤として、サルファメトキサゾール、トリメトプリム等、抗悪性腫瘍剤として、塩酸ナイトロジェンマステーダーグーオキシド、テオテバ、メトトレキサート、イホスファミド、エトポシド、カルボコン、ミクロホスファミド等、その他の悪性腫瘍に作用するものとして、アクチノマイシンD、塩酸アクリラルビシン等、抗ウィルス剤としてアシクロビル等、抗真菌剤としてミコナゾール等、免疫療法剤としてインターフェロナー

等、細胞賦活用薬としてアデニン等、ホルモン剤例えば副腎ホルモン剤（ステロイド剤）として酢酸デキサメタゾン、酢酸トリアムシノロン等、解熱鎮痛消炎剤として、アニリン系のアセトアミノフェン、フルフェナム酸等、ベンジダミン系の塩酸ベンジダミン等、サリチル酸系のアスピリン等、ピラゾロン系のアンチピリン等、インドメタシン系のアセメタシン等、その他の解熱鎮痛消炎剤のアルクロフェナック等、骨形成因子としてボーンモルフオロジックプロテイン等を用いることができる。また、この薬物として、水への溶解度が低いようなもの場合はリポソームの疎水部に保持され、その溶解度が大きいようなもの場合はその親水部に保持される。

リン脂質及び薬物等を多孔質セラミック体の孔中等に保持させる方法は、通常、これらの各溶液を混合し、所定の多孔質セラミック体をこの混合液中に浸漬等をし、そのセラミック体の孔内等にリン脂質等を吸着又は浸透させ、その後、凍結乾燥等の既知の方法により脱液させるものである。

尚、このリン脂質等は、通常、脱液された乾燥状態で多孔質セラミック体の孔中等に保持されるが、これに限定されず、水等の溶媒中に分散されたリポソームの状態でもよい。

目的の薬効を持つ薬物含有リポソームの調製方法は以下の通りである。リン脂質及び薬物等を水等の中で混和させ、懸濁させて、薄膜法、超音波処理法、エーテル注入法等の周知の方法にて、多量層リポソーム（MLV）、一枚膜リポソーム（SUV、LUV）を形成させて、この半透過性の脂質二重層内に薬物を封入して調製される。

ここで、リポソーム調製の際、薬物のカプセル化収率を上げるために、ステアリルアミン、ジセチルホスフェート、ホスファチジン酸等を全体脂質濃度に対して約10%程度加え、また膜安定化のためにコレステロール等を約20～50%程度、更に脂質の化学変化を避けるためビタミンE等の抗酸化物質を添加してもよい。

生体内に適応する場合、無菌的製剤でなければならないため、通常、上記の操作工程は全て無菌

的に行われる。

〔作用〕

本薬物含有セラミック体は、少なくともこの孔の中に少なくともリン脂質及び薬物を含有するので、水、血液等の体液中で、薬物を内包したリポソームが構築される。この薬物は、薬物の物理化学的性状を改変することなく、このカプセル化された薬物含有リポソームから更に孔内等から放出されるので、薬物の放出が遅延され、しかも薬物の放出量又は放出時間は、リポソーム構造の種類、リポソームの主構成成分であるリン脂質の種類、濃度又はその表面電荷、更に膜安定化物質の添加等によって調整できる。

〔発明の効果〕

上記のように、リポソームによって薬物の放出時間を制御し、更には薬効持続時間を調節できる。従って、従来のように単に薬物を孔中に保持させておく場合と比べて、骨の切除等を行った手術部位の感染予防、患部の治療において薬効の持続を長期的なものにすることができ、しかもその調

節が容易にできる。また、このリボソームは生体膜と同質のものであるので、生体為害性がなく、安全性も高く治療等の面でも好都合である。

更に、セラミック体がリン酸カルシウム系多孔質セラミックの場合は、生体親和性が良く骨誘導性を持つため、骨欠損部の修復に大きな効果を示す。また、セラミック体がアルミナの場合は、化学的に安定で耐腐蝕性、耐摩耗性、強度、硬度等に優れる。

(実施例)

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

(1) 持続型薬物含有セラミック体の製作

まず、ホスファチジルコリン(レシチン)の $2.6 \times 10^{-3} M$ (モル濃度) 溶液 (No 1)、 $2.6 \times 10^{-3} M$ 溶液 (No 2) 又は $1.3 \times 10^{-3} M$ 溶液 (No 3) の各溶液と、塩酸セフォチアム $4.2 \times 10^{-3} M$ 溶液を準備する。そしてこの両溶液を混合して、混合溶液を調製する。尚、この各溶液は、メタノール、エタノール等のアルコールその他の有機溶媒の溶液である。

での性能評価を行った。

まず、第1図に示す試験器具を準備し、その拡散セル(高さ約45mm、内径約37mmφ)1内に40mlの水、生理食塩水(0.9%)及びリン酸緩衝液等を注入し、回転子2を入れる。尚、同図中、5は回転台、6はカバーを示す。その後、セラミックビーズ3が回転子2及び拡散セル1の側面に接することのないように、この拡散セル1のほぼ中央にプラチナ線4で固定させて、このセラミックビーズ3を所定の水溶液中に浸漬する。この場合、リン脂質は水溶液中でMLV型リボソームを形成する。尚、このMLV型に超音波を当てて、SUV型又はLUV型とすることもできる。回転子2の回転数を300rpmに設定し、経時的に拡散セル1中の溶出液をマイクロシンジで5~20μl採取した。採取したサンプル液を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて塩酸セフォチアムの濃度を定量測定した。その10時間までの放出データを第2図に示す。

この結果によれば、比較例と比べて、実験例No

この混合溶液に多孔質リン酸カルシウムセラミックビーズ(9mmφ)を浸漬した後、真空(約0.05~0.1mmHg)下において、約10時間を経して、凍結乾燥し、ほぼ完全に液媒体を除去させて、薬物含有セラミックビーズを製作した。尚、この多孔質リン酸カルシウムとしては、ヒドロキシアパタイトを用い、気孔率が約25~40%程度、孔径が約0.2~5.0μm程度である。このセラミックビーズは、以下のようにして製作された。即ち、リン酸カルシウムセラミック生地(Ca/P原子比がほぼ1.6)にワックス系バインダーを混合し、射出成形にて成形後、脱脂し、1100℃で焼成し、これをサンプルビーズとした。

尚、比較例として、レシチンを用いないこと以外は上記No1と同様にして薬物含有セラミックビーズ(単なる薬物含浸容器)を製作した。

(2) 性能評価

以下のように、上記各薬物含有セラミックビーズについて、In Vitro (試験管的実験)

1、2及び3ともに塩酸セフォチアムの放出量、放出速度が小さい。特にNo2、更にNo3のようにレシチンの濃度を濃くした場合には、その放出量、放出速度が一層小さく薬効持続効果が一層優れ、加水分解を防止する効果も一層優れる。従って薬効持続効果に優れるとともに、レシチンの濃度を変えることにより所望の薬効持続効果を設定できる。また、リボソームを構成するレシチンは生体膜を構成するリン脂質のため、生体為害性がなく、患部の治療等にとっても極めて安全である。

更に、溶出液中のP分を分析してもP分の検出量が非常に低いことを考慮すると、リボソーム自身はセラミック体の孔中から脱離せずに安定に保持されており、薬物のみが選択的にリン脂質膜を通して溶出していると考えられる。従って、これは優れた薬効維持効果に寄与していると考えられ、更に薬物溶出後にリボソーム含有セラミック体を回収して、例えば、これを脱液したものに薬物のみを作用させて再度リン脂質及び薬剤をセラミック体に保持させて、リン脂質及びセラミック体

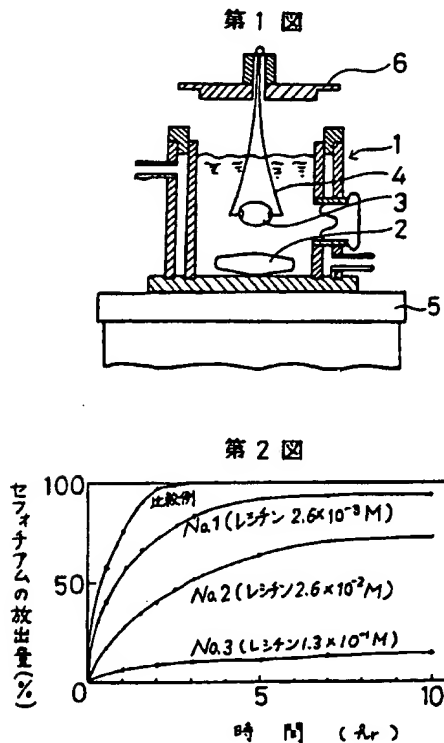
を循環使用することもできる。

また、アルミナ多孔質セラミック体、更にその他の多孔質バイオセラミック体を用いても上記と同様に良好な性能を示す。

尚、本発明においては、上記具体的実施例に示すものに限られず、目的、用途に応じて本発明の範囲内で種々変更した実施例とすることができる。即ちレシチン溶液の濃度が上記以外の $1M \sim 10^{-3}M$ の範囲の場合も良好な性能を示し、また塩酸セフォチアム溶液の濃度が $1M \sim 10^{-3}M$ の範囲の場合も良好に塩酸セフォチアム含有リボソームを腐製でき、同様に良好な性能を示す。溶媒の乾燥方法も凍結乾燥に限らず他の乾燥方法とすることもでき、また溶媒を除去しないもの又は完全に除去しないものでもよいし、それを水等に含浸、分散させて形成させたりリボソームの状態を用いてもよい。

4. 図面の簡単な説明

第1図は実施例で用いた試験器具の説明断面図、第2図は実施例の試験結果を示すグラフである。



1 ; 拡散セル、2 ; 回転子、3 ; セラミックビーズ、4 ; プラチナ線、5 ; 回転台、6 ; カバー。

特許出願人 日本特殊陶業株式会社

代理人 弁理士 小島 清路

手続補正書 (自発)

平成1年6月5日

特許庁長官 吉田文毅 殿

1. 事件の表示

平成1年特許願第5792号

2. 発明の名称

持続型薬物含有セラミック体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名古屋市瑞穂区高辻町14番18号

(454) 日本特殊陶業株式会社

代表者 鈴木亨一

4. 代理人

〒476 愛知県東海市名和町西垣内99番地

弁理士 (9419) 小島清路

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1) 明細書の第15頁第17行の「てもよい。」

」の後に、「また、本薬物含有セラミック体の役

手続補正書(自発)

平成1年11月13日

特許庁長官 吉田文毅 殿



与の方法は、特に限定されず、上記で述べた作用及び効果の記載から判るように、このセラミック体と体液等が接触できるような方法であればよく、例えば注射又は経口等によってもよい。後者の経口による場合は、リボソームによる薬物の放出遅延化作用により薬物が胃でなく主として腸で放出されるようにすることができるので、胃が冒される危険が少なく、多孔質バイオセラミック体だけを体外へ排出させることもできるので、有用である。また、投与の対象も人間のみならず、他の動物、生物でもよく、効果が期待できるものであればよい。」を挿入します。

以上

1. 事件の表示

平成1年特許願第5792号

2. 発明の名称

持続型薬物含有セラミック体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名古屋市瑞穂区高辻町14番18号

(454) 日本特殊陶業株式会社

代表者 鈴木亨一

4. 代理人

〒476 愛知県東海市名和町西垣内99番地

弁理士(9419) 小島清路

電話<052>604-1138



5. 補正の対象

平成1年6月5日付提出の手続補正書(自発)の補正の内容の欄。

6. 補正の内容

(1) 平成1年6月5日付提出の手続補正書の第2頁第5行の「経口による場合は、」の後に、「ハイドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)等の腸溶性の物質でこの薬物含有セラミック体を被覆すること等の、」を挿入します。

(2) 同手続補正書の第2頁第7行の「することができるので、」を「することもできるので必要な薬物の放出、セラミックの溶出がなく」と訂正します。

(3) 同手続補正書の第2頁第9行の「排出させることも」を「排出させることが」と訂正します。

以上